

SJÖGREN OV SYNDRÓM – PRIEBEH, DIAGNOSTIKA

Dagmar Mičeková¹, Ivan Rybár², Vanda Mlynáriková¹, Jozef Rovenský¹

¹ Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

² Katedra reumatológie, Fakulta zdravotníckych špecializačných štúdií, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Sjögrenov syndróm je systémové ochorenie spojiva, pre ktoré je charakteristická predovšetkým znížená funkcia exokrinných žliaz. Ochorenie sa môže vyskytovať samostatne ako primárny Sjögrenov syndróm, alebo spolu s inými zápalovými reumatickými chorobami ako sekundárny Sjögrenov syndróm. V klinickom náleze dominujú známky xerostómie a suchej keratokonjunktivitídy. Postihnuté môžu byť i žľazy gastrointestinálneho, dýchacieho aparátu, kože a vaginálnej sliznice. Medzi najčastejšie extraglandulárne prejavy primárneho Sjögrenovho syndrómu patria známky kožnej vaskulitídy, Raynaudovho fenoménu, funkčné renálne abnormality, neuropatie a artritídy. Diagnostika primárneho Sjögrenovho syndrómu je založená na dôkaze suchej keratokonjunktivitídy, prešetrení slinných žliaz a dôkaze typických protilátkových aktivít. V priebehu posledných 50 rokov bolo vypracovaných viacero diagnostických kritérií, z ktorých posledné sú vytvorené na základe konsenzu amerických a európskych kritérií.

Kľúčové slová: Sjögrenov syndróm, suchá keratokonjunktivitída, xerostómia, diagnostické kritériá.

SJÖGREN'S SYNDROME – CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS

Sjögren's syndrome is a systematic disorder of connective tissues characterised mainly by decreased functioning of exocrine glands. It may occur autonomously as a primary Sjögren's syndrome or it may be coupled with other inflammatory rheumatic disorders as a secondary Sjögren's syndrome. Xerostomy and keratoconjunctivitis sicca dominates the clinical picture, however the glands in gastrointestinal tract, respiratory system, skin and vaginal mucosa may be affected as well. The most common extraglandular symptoms of the primary Sjögren's syndrome are skin vasculitis, Raynaud's phenomenon, functional renal abnormalities, neuropathy and arthritis. Diagnosis of the primary Sjögren's syndrome is based on proven keratoconjunctivitis sicca, examination of salivary glands and evidence of typical antibody activities. There were developed more diagnostic criteria for Sjögren's syndrome during past five decades. Recent of them were created according to the consensus of American and European criteria.

Key words: Sjögren's syndrome, keratoconjunctivitis sicca, xerostomy, diagnostic criteria.

Via pract., 2008, roč. 5 (2): 80–84

Úvod

Sjögrenov syndróm je chronické zápalové ochorenie, pre ktoré je charakteristická predovšetkým znížená funkcia exokrinných žliaz. Na základe chronickej plazmocelulárnej infiltrácie vzniká porucha sekrécie najmä slinných a slzných žliaz, a tak xerostómia a xeroftalmia. Ochorenie sa môže vyskytovať samostatne ako primárny Sjögrenov syndróm, alebo spolu s inými zápalovými reumatickými chorobami ako sekundárny Sjögrenov syndróm. Najčastejšie sa sekundárny Sjögrenov syndróm vyskytuje pri reumatoidnej artritíde. Okrem reumatoidnej artritídy sekundárny Sjögrenov syndróm pomerne často sprevádza systémový lupus erythematosus, progresívnu systémovú sklerózu, dermatomyozitídu, polyomyozitídu a Sharpov syndróm.

V klinickom obraze primárneho Sjögrenovho syndrómu prevládajú príznaky vyplývajúce z **postihnutia slinných a slzných žliaz**. Ide o pocit cudzieho telesa v oku, akumuláciu vláknitej sekrécie pri vnútornom očnému kútiku, začervenanie spojoviek, fotosenzitivitu, únavu očí, pocit filmu v zornom poli. S nedostatočnou sekréciou slín súvisí pocit prílnavosti jazyka, fisúry jazyka, angulárna cheilitída, ťažkosti pri konzumácii suchej potravy. V dôsledku postihnutia žliaz gastrointestinálneho systému vznikajú dysfagické ťažkosti, hypo- až achlorhydria, môže sa vy-

skytnúť i poškodenie pankreatických funkcií. Medzi ďalšie typické príznaky patria suchosť nosa, rekurventné epistaxy, príznaky chronickej rinofaringitídy, bronchitídy. Pri postihnutí sluchovej trubice vzniká pocit zaľahnutia v ušiach a chronické otitídy. Ďalšie príznaky ochorenia sú suchá koža a vagina. Medzi najčastejšie extraglandulárne prejavy primárneho Sjögrenovho syndrómu patria príznaky kožnej vaskulitídy, Raynaudovho fenoménu, funkčné renálne abnormality, neuropatie a artritídy. Prvým príznakom ochorenia môžu byť opuchy slinných žliaz, uzlinový syndróm či alopecia.

Postihnutie slzných a slinných žliaz

Medzi hlavné kritériá Sjögrenovho syndrómu patrí **suchá keratokonjunktivitída**. Základnou diagnostickou metódou suchej keratokonjunktivitídy je určenie sekrécie slz a následkov poškodenia oka vyplývajúcich z ich nedostatočnej sekrécie (1). Najčastejšie používanými metódami sú *Schirmerov test I*, test „break-up time“ „wetting-time“, ktoré sú zahrnuté vo väčšine diagnostických kritérií. Princípom Schirmerovho testu je dráždenie povrchu predného segmentu oka filtračným papierikom. Pri break-up time alebo wetting-time sa meria čas od posledného mrknutia oka, a teda obnovenia prekorneálneho filmu, do vytvorenia prvých suchých miest

na spojovke. Na farebné zvýraznenie defektov sa používa farbenie fluoresceinom alebo bengálskou červeňou.

Typickými znakmi Sjögrenovho syndrómu sú **orálna a faryngeálna suchosť**. Množstvo slín je redukované a seróznou sekréciou nahrádza mucinózný flokulentný materiál. Samotné zníženie produkcie slín je síce senzitívnym, ale nešpecifickým indikátorom postihnutia slinných žliaz. Iným senzitívnym a pomerne špecifickým vyšetrením je *sialografia*. Najcharakteristickejšie zmeny, ktoré možno sialograficky zachytiť, sú sialektázie, dilatácie vývodov slinných žliaz a atrofia slinných žliaz. Sialektázie, ktoré predstavujú abnormálne dilatácie intraglandulárnych vývodov, môžu byť bodkovité (do priemeru 1 mm), globulárne (priemeru 1–2 mm) alebo kavitárne (dilatácie nad 2 mm). *Scintigrafia* umožňuje sledovanie funkčného stavu všetkých slinných žliaz. Najpresnejším ukazovateľom postihnutia slinných žliaz je ich *biopsia* (2). Materiál z veľkej slinnej žľazy sa získava ťažko a odber môže byť spojený so zjazvením, fistuláciou, porušením n. facialis. Na biopsiu sú vhodné malé slinné žľazky z vnútornej strany dolnej pery. Iniciálnymi zmenami sú fokálne ektázie a intraduktálne proliferácie epitelových a myoepitelových buniek, po nich nasleduje rozvoj benígnej lymfoepitelovej lézie. Glandulárny parenchým sa

nahrádza infiltrátmi obsahujúcimi lymfocyty a plazmatické bunky. Kvantifikácia zápalových infiltrátov sa najčastejšie robí metódou fokusového skóre (FS), pri ktorom sa sleduje počet fokusov (viac ako 50 buniek) na 4 mm² tkaniva (3).

Hoci sa špecifickosť biopsie pri diagnóze Sjögrenovho syndrómu všeobecne uznáva, najnovšie štúdie svedčia o možnosti výskytu sialadenitídy aj pri takých stavoch, ako sú napr. infekcia HIV alebo sakroidóza. Ďalšími metódami na sledovanie štruktúrnych zmien veľkých slinných žliaz, ktoré sa používajú najmä v posledných rokoch, sú *sonografia* (4), *počítačová tomografia*, ale i *magnetická nukleárna rezonancia*. I keď sonografické zmeny veľkých slinných žliaz (hlavne pri použití definovaných skórovacích systémov) sú senzitívny ako i pomerne špecifickým ukazovateľom ich postihnutia pri Sjögrenovom syndróme, neboli zatiaľ zaradené do žiadnych diagnostických kritérií.

Ďalšie exokrinné príznaky

Spolu so slinnými a slznými žľazami bývajú postihnuté aj **iné sekrečné žľazy**. Koža je suchá, častý je *pruritus*, *znížené potenie*, vyskytuje sa i *šupinaté pokožky*. Základným patogenetickým momentom obštrukčného syndrómu sa zdá byť *zápalová infiltrácia mukózy horných a dolných dýchacích ciest* (5). V dôsledku lymfocytárnej infiltrácie pľúcneho interstícia sa narušuje difúzna kapacita pľúc. Postihnutie pľúc sa vyskytuje u viac ako 60 % pacientov. Stretávame sa *hlavne s prejavmi lymfocytárnej intersticiálnej pneumonitídy, intersticiálnej pľúcnej fibrózy, pleurálnej choroby a lymfoproliferatívneho ochorenia*. U pacientov so Sjögrenovým syndrómom sa pomerne často vyskytujú poruchy motility ezofágu (6). Zápal a deštrukcia žľazového parenchýmu žalúdka vyvoláva *obraz atrofického gastritídy*. V dôsledku toho sa znižuje sekrécia žalúdočnej kyseliny, v sére možno zistiť *hypopepsinogémiu a hypergastrinémiu*, niekedy aj protilátky proti parietálnym bunkám žalúdka (7). Sjögrenov syndróm je jedno z najčastejších extrahepatálnych ochorení spojených s *primárnou biliárnou cirhózou* (8).

Extraglandulárne prejavy

Postihnutie obličiek sa vyskytuje asi u 15 – 25 % pacientov. Typickou renálnou histologickou alteráciou je *intersticiálna lymfocytová infiltrácia* s tubulárnou atrofiou a niekedy fibrózou. V klinickom náleze najčastejšie ide o *obraz renálnej tubulárnej acidózy*, zriedkavejšie o nefrogénny diabetes insipidus, aminoacidúriu, či poškodenie glomerulárneho systému (9). Ďalším neexokrinným prejavom Sjögrenovho syndrómu môžu byť príznaky vyplývajúce z postihnutia centrálného alebo periférneho nervového systému. Spektrum neurologických manifestácií je veľmi široké

(10). Veľmi časté sú *myalgie*. Biopsiou svalu sa zistila akumuláciu lymfocytov, najmä v okolí malých ciev. *Purpura spojená s hypergamaglobulinémiou* sa zjavuje predovšetkým na dolných končatinách. *Príznaky Reynaudovho fenoménu* sa vyskytujú takmer v 80 % prípadov. Príznaky *systémovej vaskulitídy* sa môžu zistiť najmä v akútnom štádiu choroby. Medzi extraglandulárne (neexokrinné) prejavy primárneho Sjögrenovho syndrómu možno zaradiť i kĺbové prejavy. Ide najčastejšie o *artralgie*, môžu sa však vyskytnúť aj príznaky artritídy. *Artritída* môže mať charakter mono-, oligo- či polyartritídy epizodického charakteru, môže trvať niekoľko týždňov až mesiacov bez rozvoja erozívnych zmien. Pomerne dobre reaguje na liečbu nesteroidovými antireumatikami. Postihnutie štítnej žľazy v zmysle *tyreoiditídy* je veľmi častým sprievodným znakom ochorenia (11).

Z celkových prejavov sa u chorých dominuje **únava, slabosť, malátnosť, teploty**. Osobitne je potrebné zdôrazniť zvýšené **riziko rozvoja maligného ochorenia** (12). Existuje histologické spektrum od benígnej proliferácie po pseudolymfóm a lymfóm, funkčná progresia od polyklonálnej syntézy cez monoklonálnu po vznik buniek, ktoré už nesyntetizujú imunoglobulíny. Ďalšími klinickými príznakmi zvýšeného nebezpečenstva malignity sú pretrvávajúci výrazný opuch slinných žliaz, generalizovaná adenopatia, splenomegália.

Laboratórne vyšetrenia

Z výsledkov laboratórných vyšetrení je potrebné spomenúť zvýšené, v aktívnom štádiu i trojicferné hodnoty *sedimentácie*, hoci normálne hodnoty sedimentácie chorobu nevyklúčujú. V krvnom obraze môže byť prítomná *leukopénia*, prípadne *trombocytopenia*, mnohokrát i s pozitívou protilátok proti uvedeným elementom. Takmer u 90 % pacientov možno zistiť *pozitívitu reumatoidných faktorov*, často vo veľmi vysokých titroch. Možná je pozitívita antinukleárných protilátok, najmä zrnitého typu. Pomerne často sa môže vyskytnúť *hypergamaglobulinémia*, zvýšenie hodnôt reaktantov zápalu. Zároveň sa môžu vyskytovať rozličné *orgánovošpecifické protilátky*. U 50 až 80 % pacientov so Sjögrenovým syndrómom možno detegovať protilátky typu SS – B (Sjögrenov syndróm – B), a/alebo SS – A (Sjögrenov syndróm – A). U pacientov s primárnym Sjögrenovým syndrómom je manifestná hyperaktivita B buniek. U viac ako 50 % pacientov sa zisťuje polyklonálna gamapatia, a ako sme už povedali, rôzne protilátky a cirkulujúce imunokomplexy. Prítomnosť protilátok typu SS – A (Ro) a SS – B (La) u mladých žien v reprodukčnom období má veľký význam hlavne z hľadiska rizika rozvoja vrodenej srdcovej blokády (congenital heart block – CHB) u ich detí (13). Sjögrenov syndróm je jedným z autoimunitných ochorení,

u ktorých sa zisťuje *asociácia s HLA-antigénmi*. U pacientov s primárnym Sjögrenovým syndrómom sa potvrdila zvýšená frekvencia HLA DR3, kým u pacientov so sekundárnym Sjögrenovým syndrómom pri reumatoidnej artritíde HLA DR4.

Diagnostické kritériá

Diagnostika primárneho Sjögrenovho syndrómu je pomerne obtiažna a v priebehu rokov bolo vytvorených viacero diagnostických kritérií. Prvé kritériá podľa Blocha (14) boli publikované už v roku 1965. Nasledovali kritériá „*kodanské*“ (15), „*grécke*“ (16), „*japonské*“ (17). „*Kalifornské*“ alebo tzv. *Foxove* kritériá (18) ako prvé zahrnuli prítomnosť protilátkových aktivít, ako laboratórne kritérium. V roku 1988 Európska pracovná skupina na tvorbu klasifikačných kritérií začala multicentrické štúdie na validovanie kritérií (19). Pre nejednotnosť európskych a amerických kritérií boli vytvorené pracovné skupiny, ktoré revidovali európske kritériá a boli navrhnuté nové klasifikačné kritériá, nazývané ako „*americko-európsky konsenzus*“ (20). Tieto kritériá zahŕňujú:

I. Očné príznaky – pozitívna odpoveď aspoň na 1 z nasledujúcich otázok:

- Máte denne, trvale pocit suchého oka viac ako 3 mesiace?
- Máte opakovane pocit piesku v očiach?
- Užívate umelé slzy viac ako 3-krát denne?

II. Ústne príznaky – pozitívna odpoveď aspoň na jednu z nasledujúcich otázok:

- Máte denne pocit suchosti v ústach viac ako 3 mesiace?
- Mali ste opakovane alebo trvale opuch slinných žliaz v dospelosti?
- Často musíte zapíjať jedlo?

III. Očné príznaky – objektivizácia očného postihnutia ako pozitívny výsledok aspoň jedného z nasledujúcich testov:

- Schirmerov test, uskutočnený bez anestézy (≤ 5 mm za 5 minút)
- Test s bengálskou červeňou alebo skóre suchého oka (≥ 4 mm podľa van Bijstervelda)

IV. Histopatológia:

V malej slinnej žľaze známky fokálnej sialadenitídy, hodnotenej odborníkom histopatológom, s fokusovým skóre ≥ 1 , definovanom ako počet lymfocytárných fokusov – viac ako 50 lymfocytov na 4 mm² glandulárneho tkaniva

V. Postihnutie slinných žliaz – objektivizované aspoň jedným z nasledujúcich testov:

- Nestimulovaná sekrécia slín (≤ 1.5 ml za 15 minút)
- Sialografia slinných žliaz s nálezom sialektázii (bodkovité, globulárne, kavitárne), bez známok obštrukcie hlavných vývodov

- Slinná scintigrafia s oneskoreným príjmom, redukciou koncentrácie a/alebo oneskorenou exkréciou

VI. Autoprotílátky – prítomnosť v sére nasledujúcich autoprotílátok:

- autoprotílátky Ro(SSA) alebo La (SSB), alebo oboch

Pre primárny Sjögrenov syndróm platí, že u pacientov bez prítomnosti iného zápalového reumatického ochorenia môže byť diagnóza primárneho Sjögrenovho syndrómu stanovená v prípade:

- pri prítomnosti 4 zo 6 kritérií, v prípade, že kritérium IV (histopatológia) alebo VI (serológia) sú pozitívne
- pri prítomnosti 3 zo 4 objektívnych kritérií (t. j. III, IV, V, VI)
- klasifikácia troch procedúr reprezentuje validnú alternatívnu metódu klasifikácie, má byť viac používaná pre klinicko-epidemiologické štúdie.

Sekundárny Sjögrenov syndróm: U pacientov s iným ochorením spájajúcim sa so Sjögrenovým syndrómom (napr. iné dobre definované zápalové ochorenie spojivového tkaniva) prítomnosť kritéria I alebo II, plus niektoré 2 z kritérií III, IV, V môže byť hodnotené ako sekundárny Sjögrenov syndróm.

Exklúzne kritériá:

- Stav po radiačnej liečbe v oblasti hlavy a krku
- Infekcia hepatitídou C
- AIDS
- Pre-existujúci lymfóm
- Sarkoidóza
- Graft versus host disease
- Užívanie anticholingerných liekov (iba ak by bol čas kratší, ako je 4-násobok polčasu lieku)

Záver

Správna diagnostika primárneho Sjögrenovho syndrómu je prvým predpokladom k odhaleniu i možného extraglandulárneho postihnutia a zavedenia adekvátnej liečby ochorenia.

MUDr. Dagmar Mičeková

Národný ústav reumatických chorôb
Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany
e-mail: micekova@nurch.sk

Literatúra

1. Bjerrum KB. Tests and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 436–441.
2. Henricsson V. Objective evaluation of mouth dryness. A methodological study. Scand Dent J 1994; suppl 97: 1–124.
3. Daniels TE. Salivary histopathology in diagnosis of Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1986; suppl 61: 36–43
4. Chikui T, Okamura K, Tokumori K et al. Quantitative analyses of sonographic images of parotid gland in patients with Sjögren's syndrome. Ultrasound Med Biol 2006; 32: 617–622.
5. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Clin Chest Med 1998; 19: 687–699.
6. Grande L, Lacima G, Ros E et al. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome. Am J Gastroenterol 1993; 88: 378–381.
7. Shahzad HS, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. Am J Gastroenterol 1995; 90: 9–14.
8. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 1990; 11: 730–734.
9. Gentric A. Severe renal involvement in primary Sjögren's syndrome. Adv Exp Med Biol 1989; 252: 73–81.
10. Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Häkkinen V et al. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. Acta Neurol Scand 1990; 81: 144–152.
11. Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus and Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1996; 1: 321–330.
12. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos MM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med 1978; 89: 888–892.
13. Buyon JP. Congenital heart block. Lupus 1993; 2: 291–295.
14. Bloch K et al. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of 62 cases. Medicine (Baltimore) 1995; 44: 187–231.
15. Manthorpe R et al.: The Copenhagen diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheum 1986; suppl 61: 19–21.
16. Skopouli FN et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheum 1986; suppl 61: 22–25.
17. Homma M et al. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. Scand J Rheum, 1986, suppl 61, 26–27.
18. Fox RI et al. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. Arthritis Rheum 1986; 29 (5): 577–585.
19. Vitali C et al. Preliminary classification criteria for Sjögren's syndrome. Result of prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993; 36: 340–347.
20. Vitali C et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554–558.



MEDIPHARM

4. ročník medzinárodnej zdravotníckej a farmaceutickej výstavy



záštita: Ministerstvo zdravotníctva SR

odborní garanti: Úrad verejného zdravotníctva SR • Slovenská lekárska komora • Slovenská komora sestier a pôrodných asistentiek • Trenčianska stomatologická akadémia sústavného vzdelávania • Asociácia súkromných lekárov SR • Asociácia nemocníc Slovenska • Regionálna komora zubných lekárov Trenčín • Slovenská lekárnická komora • Slovenská lekárska spoločnosť • Lekárska fakulta UK • Komora iných zdravotníckych pracovníkov • Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Trenčíne

mediálni partneri:











29. - 30. 4. 2008

EXPO CENTER a.s., Pod Sokolicami 43, 911 01 Trenčín, tel.: +421-32-744 24 15
fax: +421-32-743 56 00, e-mail: mikulas@expocenter.sk, www.expocenter.sk